

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin  
Klinikum Westend

(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. H.-G. Schiemer)

---

**Morphometrische Untersuchungen über  
altersabhängige Veränderungen  
an der menschlichen Schilddrüse**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Klaus Nogai**

aus Berlin

**1972**







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41550808\\_0039](https://archive.org/details/IA41550808_0039)

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin  
Klinikum Westend

(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. H.-G. Schiemer)

---

# Morphometrische Untersuchungen über altersabhängige Veränderungen an der menschlichen Schilddrüse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Nogai

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Hans- Georg Schiemer  
Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Freyschmidt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20. Juli 1972

## Gliederung

|                                                                                                                | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung                                                                                                  | 5     |
| 2. Materialbehandlung und Methodik<br>(Schnittdicke, Färbung, Projektion und<br>Planimetrierung)               | 7     |
| 3. Morphometrische Untersuchungen der alters-<br>abhängigen Veränderungen an der mensch-<br>lichen Schilddrüse | 11    |
| 3.1 Altersgruppen und Fallbeschreibungen                                                                       | 11    |
| 3.2 Histologische Bilder der Gruppen                                                                           | 15    |
| 3.3 Ergebnisse der Auswertung                                                                                  | 18    |
| 4. Diskussion                                                                                                  | 25    |
| 5. Schlußbetrachtung                                                                                           | 31    |
| 6. Literaturangaben                                                                                            | 34    |



## 1. Einleitung

Die altersabhängigen Veränderungen an menschlichen Schilddrüsen wurden erstmals von HESSELBERG (1910), ISENSCHMID (1910), SANDERSON-DAMBERG (1911), CLERC (1912) und SCHAEER (1928) untersucht. Sie berücksichtigten dabei Gewebe nicht vergrößerter und stark vergrößerter Schilddrüsen ("Kropf"). Die Schilddrüsen aus einem Gebiet mit gehäuftem Auftreten von Kropferkrankungen wiesen ein höheres Gewicht und vermehrt Knoten auf, aber allen waren im Prinzip gleichlaufende Altersveränderungen eigen. Der Durchmesser der Schilddrüsenfollikel nahm vom Säuglingsalter bis zum Alter von 20 - 30 Jahren rasch zu, um danach wieder abzufallen. Im Gegensatz zu CLERC (1912) und SCHAEER (1928), die eine eingipflige Kurve mit einem Maximum bei der Altersgruppe von 20 - 30 Jahren fanden, erhielten BÜCHNER (1924), MAY (1928), OCA (1930) und SAKA (1938) eine zweigipflige Verteilungskurve mit einem weiteren, wenn auch nicht so hohen Gipfel im Alter über 60 Jahren. - Bei den Glandulae thyreoideae aus "Kropfgegenden" beobachtete man einen etwas langsameren Anstieg bis etwa zum 30. Lebensjahr. Die erwähnten Ergebnisse sollen durch morphometrische Untersuchungen objektiviert oder ergänzt werden.

Neben dem Follikeldurchmesser wurde die Höhe der Epithelien, die den Follikel umhüllen, gemessen. Diese Ergebnisse wurden von den Untersuchern leider nicht in Bezug zur Größe der Follikel gesetzt. Einzig bei HESSELBERG (1910) findet sich der Hinweis, daß mit zunehmender Follikelgröße die Epithelien flacher werden.

Erst NEUMANN (1963) untersuchte die Abhängigkeit der Epithelhöhe von der Follikelgröße. Dabei ergab sich keine Beziehung zwischen beiden Werten. Außerdem

erwies sich das Kernvolumen unabhängig von der Ausdehnung der einzelnen Follikel. Nach NEUMANN (1963) soll sich aber die Zahl der Zellen, die einen Follikel umgeben, mit der Größe der Follikel ändern.

Mit der jetzigen Untersuchung sollen die Veränderungen der Follikelfläche und des Follikelepithels in Abhängigkeit vom Alter untersucht und dabei auch eine Beziehung zur Kernplasmarelation hergestellt werden. Es soll zudem untersucht werden, ob sich die von allen Autoren beobachtete Vergrößerung der Follikel nach der Geburt und die dem Maximum im Alter von 20 - 30 Jahren nachfolgende Verkleinerung in der Kernplasmarelation widerspiegeln. RÖSSLE (1923) hat im Verlauf des Alterns eine Zunahme paraplasmatischer Substanzen oder ein "Liegenbleiben von Stoffwechselprodukten" im Zellplasma diskutiert. Auch diesem Problem wird hier nachzugehen sein.

## 2. Materialbehandlung und Methodik

Die im Sektionssaal präparierten Schilddrüsen wurden sofort in 10 % Formol fixiert. Nach der Formolfixierung erfolgte die Paraffineinbettung über die aufsteigende Alkoholreihe. Nach der Dehydrierung in der aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Präparatstückchen vom Methylbenzoat und Benzol in Paraffin gebettet.

Die Schnittdicke der mikroskopischen Präparate lag bei ca. 6  $\mu$ . Bei zu großer Schnittdicke (10  $\mu$ ) sind die einzelnen Zellen nicht mehr voneinander abzugrenzen. Wenn der Schnitt zu dünn (ca. 2  $\mu$ ) ist, werden die großen Zellkerne zerrissen. Außerdem sollte der größte Durchmesser der Zelle innerhalb des Schnittes liegen, denn falls die Zellen nicht mit ihrem größten Durchmesser erfaßt werden, erhält man einen zu kleinen Mittelwert (HILLER, 1965).

Als Färbung für die Auswertung wurde die Hämalaun-Eosin-Färbung angewandt. Die Azanfärbung, die manchmal eine besonders gute Unterscheidung zwischen Kolloid und Epithel gewährte, färbte stellenweise das Schilddrüsenkolloid so stark, daß eine Abgrenzung von Kolloid und Epithel unmöglich war. Da eine möglichst gleiche Materialbehandlung angestrebt werden sollte (HAUG, 1962) und das bei Azan nicht gewährleistet war, wurde Hämalaun-Eosin gewählt. Dazu wurden die Schnitte in Xylol entparaffiniert. Aus der absteigenden Alkoholreihe wurden die Präparate sieben Minuten in Hämalaunlösung gestellt. Nach 10-minütiger Bläuung der Kerne in Wasser erfolgte die Gegenfärbung in Eosin. Von hier wurden die Schnitte über die aufsteigende Alkoholreihe wiederum ins Xylol gebracht, von dem aus die Eindeckung mit Eukitt erfolgte.

Bei der Färbung und Fixierung erfährt das Gewebe noch Veränderungen. Durch die Formolfixation tritt eine Kernschrumpfung ein, die von Temperatur und Fixierungsbeginn kaum zu beeinflussen ist (WÜSTENFELD, 1956/58). Formol bewirkt den konstantesten Kerndurchmesserschwind aller Fixierungsmittel. Der Kerndurchmesser nimmt um ca. 14 % im Durchschnitt ab. Die Gewebsschrumpfungen sind bei der Formolfixation etwas stärker als die des Kernes. Bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin ergibt sich eine Vergrößerung der Kerne gegenüber den fixierten, aber ungefärbten von ca. 6,5 % (WÜSTENFELD, 1956/58). Durch den Kernschwind bei der Fixation und die nachfolgende Vergrößerung bei der Färbung wird dieser Fehler zwar kleiner, aber nicht ganz aufgehoben. Da bei dieser Arbeit nicht der absolute Wert, sondern das Verhältnis der Werte zueinander entscheidend sein soll und alle Fälle derselben Behandlung unterworfen wurden, ist dieser Faktor zu vernachlässigen.

Die so gefärbten Schnitte wurden nun vergrößert und über einen Projektionsapparat auf ein Blatt Papier übertragen. Diese Abbildungen wurden darauf mit einem Planimeter umfahren, wobei der Flächeninhalt der Schilddrüsenfollikel bzw. der Zellen bestimmt wurde.

Um den Fehler durch die Planimetermessung klein zu halten, wurde so stark wie möglich vergrößert; denn je länger der Umriß, den man zu umfahren hat, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich die positiven und negativen Abweichungen der Planimeterspitze ausgleichen (ATTARDI, 1953).

Bei der Verkleinerung des Bildes, das planimetriert werden soll, steigt der Fehler durch unausgeglichene positive oder negative Ausschläge derart an, daß bei

Flächen unter  $1 \text{ cm}^2$  der Fehler des Planimeters zu groß wird (VOSS, 1951/52). - Da die Zellen und die Zellkerne die kleinsten hier auftretenden Umfänge aufwiesen, wurde bei ihnen eine Fehlermessung durchgeführt. Dabei wurde dieselbe Zelle und deren Zellkern jeweils zehnmal hintereinander gezeichnet und gemessen. Auf diese Weise wurden zwanzig Zellen bestimmt. Die danach gefundene Standardabweichung vom arithmetischen Mittel betrug  $\pm 3,2 \%$  für den Zellkern, wobei die Werte zwischen  $\pm 2,0 \%$  und  $\pm 3,5 \%$  lagen, und  $\pm 2,5 \%$  für das Zellplasma mit einer Schwankung von  $\pm 1,7$  und  $\pm 2,8 \%$ . Dieser Bereich befindet sich damit in der ungefähren Größenordnung, wie der von NEUMANN (1963) ermittelte.

Für die Kernplasmarelation wurden die Follikel in drei Gruppen unterteilt, in große, in mittlere und in kleine. Als kleine Follikel galten Flächen bis  $3,1 \mu^2$ , als mittlere wurden die Bereiche von  $3,2 \mu^2$  bis  $12,5 \mu^2$  gewertet, große Follikel endlich waren größer als  $12,5 \mu^2$ . Die drei Gruppen der Kernplasmarelation pro Fall wurden aus jeweils 40 Zellen pro Gruppe errechnet. Bei der Projektion der Zellen wurden die Gesichtsfelder sehr oft gewechselt; denn dadurch erhöht sich die Meßgenauigkeit schneller als durch Erhöhung der Zahl der ausgewerteten Zellen innerhalb eines Gesichtsfeldes (FABER und DITTRICH, 1964). Die Vergrößerung zur Auswertung der Zellen betrug 1:1480. Die Kernplasmarelation wurde nach  $\frac{K}{p-K}$  berechnet.

Um die Follikelgröße zu untersuchen, wurden die Schnitte so vergrößert (1:250), daß auch die kleinsten Follikel gut zu erkennen waren und die größten noch vollständig abgezeichnet werden konnten. Die Flächen wurden innerhalb des inneren Follikelepithelringes abgebildet und errechnet. Dabei wurden pro Fall vier verschiedene Stellen des Präparates eingestellt, und alle an dieser Stelle sichtbaren Follikel übertragen. -

Bei dem Fall 5,1 fand sich zwischen den Follikelflächen im cranialen und im caudalen Abschnitt der Drüse ein Größenunterschied von ca. 11 %, wobei die Flächen im cranialen Teil die größeren waren. - Um diesen Fehler klein zu halten, wurden die vier Blickfelder gleichmäßig über die Länge des Schnittes verteilt.

Als drittes altersabhängiges Merkmal sollte das interfollikuläre Bindegewebe betrachtet werden, ob sich daran spezifische Veränderungen abspielen. Aber durch die notwendig starke Vergrößerung wurde das Gesichtsfeld zu klein. Deshalb wechselte der Anteil des Bindegewebes bei jeder Einstellung, so daß eine quantitative Aussage für einen Fall und daraus folgend für eine Altersgruppe nicht gemacht werden konnte.

3. Morphologische Untersuchungen über alterc-  
abhängige Veränderungen an der menschlichen  
Schilddrüse

3.1. Altersgruppen und Fallbeschreibungen

Für die Untersuchung wurden fünf Altersgruppen gebildet, hierbei wurde ein zeitlicher Zwischenraum von einer Gruppe zur anderen gewählt. Dadurch wurde versucht den Unterschied zwischen chronologischem und biologischem Alter, wenn schon nicht auszuschalten, so doch Überschneidungen dieser Art, die die Ergebnisse erleiden würden, klein zu halten.

Die fünf Gruppen sind:

1. Neugeborene und Säuglinge
  2. Kinder im Alter von 5 - 10 Jahren
  3. Erwachsene im Alter von 20 - 30 Jahren
  4. Erwachsene im Alter von 40 - 50 Jahren
  5. Erwachsene im Alter über 60 Jahre
- Von jeder Gruppe waren fünf Fälle vertreten.

In der Säuglingsgruppe waren es folgende fünf:

- 1,1 T., weibl. (S 146/70)  
Intrauteriner Fruchttod einer 3000 g schweren Frucht, Aspiration
- 1.2 D.S., 4 Monate, männl. (S 191/70, 1869/69 KAVH)  
Grundkrankheit: angeborener Herzfehler vom Typ Taussig-Bing
- 1,3 S.T., 3 Monate, weibl. (S 779/69, 1744/69 KAVH)  
Grundkrankheit: Fehleinmündung der Lungenvenen, Todesursache: Rechtsherzversagen
- 1,4 S. weibl. (S 841/69, 5351/30 MLK)  
Intrauteriner Fruchttod einer 2500 g schweren Frucht
- 1,5 L., 1 Tag, weibl. (S 826/69, 2407/69 KAVH)  
Grundkrankheit: Unreife, pulmonale hyaline Membranen, Todesursache: Ateminsuffizienz

2. Die Kindergruppe im Alter von 5 - 10 Jahren enthielt:

2,1 S.K., 5 1/2 Jahre, weibl. (S 456/70, 983/70 KAVH)

Grundkrankheit: Panmyelophthase, vermutlich infolge von Arzneimittelallergie,

Todesursache: Hirnmassenblutung bei hämorrhagischer Diathese

2,2 R.L., 10 Jahre (S 377/70, 3907/70), männl.

Grundkrankheit: Cor triatriatum, muskuläre, subvalvuläre Aortenstenose,

Todesursache: Herzversagen nach Kardiotomie

2,3 C.E., 7 Jahre, weibl. (S 675/69, 1106/69)

Grundkrankheit: Fallotsche Tetralogie,

Todesursache: Rechtsherzversagen

2,4 T.S., 8 Jahre, männl. (S 37/70, 284/70)

Grundkrankheit: Angioma cerebri,

Todesursache: Zentraler Tod infolge Subarachnoidalblutung

2,5 P.E., 6 1/2 Jahre, weibl. (S 368/70, 831/70)

Grundkrankheit: Metastasierendes Spindelzell Sarkom,

Todesursache: Herzinsuffizienz, Tumorkachexie

3. In der Altersgruppe von 20-30 Jahren wurden folgende Fälle ausgewertet:

3,1 B.H., 20 Jahre, weibl. (S 583/69, 339/69 BHH)

Grundkrankheit: Zustand nach Sturz aus dem Fenster,

Todesursache: Zentraler Tod nach apallischem Syndrom

3,2 U.L., 28 Jahre, männl. (S 698/70, 4078/70)

Grundkrankheit: Akustikusneurinom, Zustand nach Op., partielles apallisches Syndrom

Todesursache: massive Bronchopneumonie, Herz- und Kreislaufversagen

3,3 E.C., 25 Jahre, weibl. (S 631/70, 5969/70)

Grundkrankheit: Endomyokardfibrose,

Todesursache: intraoperativer Herzstillstand

3,4 E.T., 25 Jahre, männl. (S 699/70, 8685/70)

Grundkrankheit: Zustand nach einem Sprung aus dem Fenster,

Todesursache: Herzversagen nach Riß einer Koronararterie und Blutung in das Myokard

3,5 P.B., 24 Jahre, männl. (S 420/70, 4939/70)

Grundkrankheit: Arsenvergiftung und Strangulationsversuch im Verlauf eines Alkoholentzugsdeliriums,

Todesursache: Pulmocardiales Versagen

4. Aus der Altersgruppe von 40 - 50 Jahren wurden diese Fälle ausgewählt:

4,1 C.K., 49 Jahre, weibl. (S 58/70, 13742/69)

Grundkrankheit: Metastasierendes Magencarcinom, Kachexie,

Todesursache: Fulminante Lungenarterienembolie

4,2 I.L., 43 Jahre, weibl. (S 741/69, 11785/69)

Grundkrankheit: Zustand nach Tablettenintoxikation,

Todesursache: Bronchopneumonie, Rechtsherzversagen

4,3 G.M., 48 Jahre, männl. (S 886/69, 13256/69)

Grundkrankheit: Diabetes mellitus, bakt. Endocarditis, Prostatitis,

Todesursache: Coma diabeticum, Herzversagen

4,4 H.N., 46 Jahre, männl. (S 783/69, 5200/69)

Grundkrankheit: Chron. Glomerulonephritis, renaler Hypertonus, Uraemie, Kachexie,

Todesursache: Uraemie, Herzversagen, Lungenödem

4,5 H.G., 47 Jahre, weibl. (S 91,70)

Grundkrankheit: Cystennieren, chron. Niereninsuffizienz, Uraemie,

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen

5. Die Fälle der Altersgruppe über 60 Jahre gliederten sich in:

5,1 A.W., 75 Jahre, weibl. (S 776/69, HK)

Grundkrankheit: Hypertonus, Arteriosklerose,  
Diabetes mellitus Cholelithiasis,  
Todesursache: Coma diabeticum

5,2 A.M., 78 Jahre, weibl. (S 516/69, 9020/69)

Grundkrankheit: chron. eitrige Emphysebronchitis,  
Pneumonie,  
Todesursache: Herzversagen

5,3 J.H., 63 Jahre, weibl. (S 780/69, 11899/69)

Grundkrankheit: Gallenblasenempyem (Zustand nach  
Cholecystektomie), Nephrolithiasis, Pyelonephritis,  
Adipositas,  
Todesursache: Lungenarterienembolie, akute Koronar-  
insuffizienz

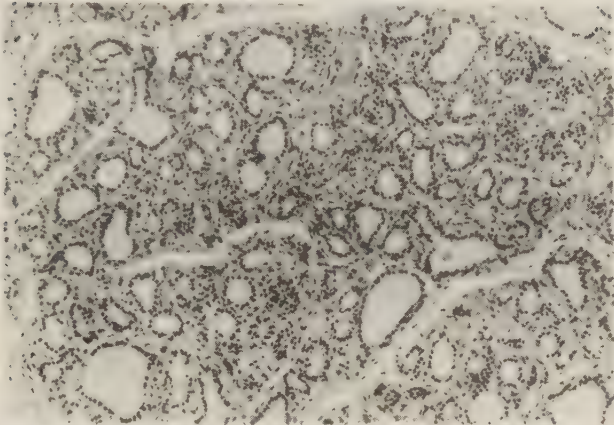
5,4 M.B., 67 Jahre, männl. (S 629/69, 8553/69)

Grundkrankheit: Bronchialcarcinom,  
Todesursache: Ateminsuffizienz bei Bronchopneumonie,  
Herz- und Kreislaufversagen

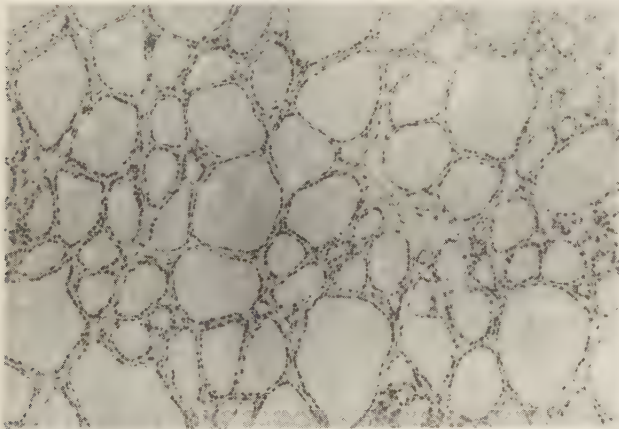
5,5 E.G., 81 Jahre, weibl. (S 541/69, 146/69 BHH)

Grundkrankheit: Herzinsuffizienz, perforierte  
Hiatushernie,  
Todesursache: Herzversagen

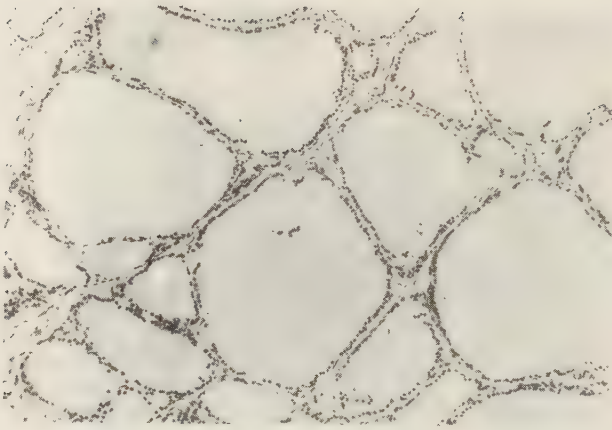
3.2. Histologische Bilder der Gruppen



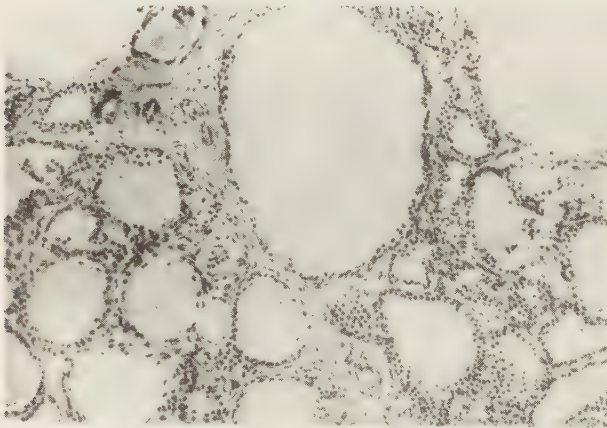
Histologisches Schilddrüsenbild des zweiten Falles der Säuglingsgruppe (vergrößert etwa 125-fach). Das Charakteristische am histologischen Bild dieser Gruppe sind die sehr kleinen, gleichmäßigen Follikel.



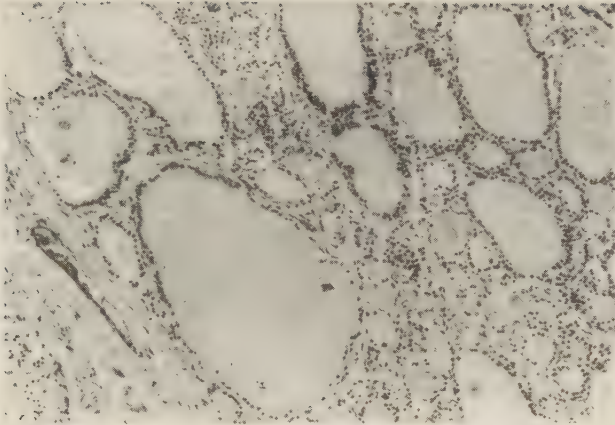
Histologisches Schilddrüsenbild des vierten Falles aus der Gruppe von 5-10 Jahren (vergrößert etwa 125-fach). In dieser Gruppe sind die gleichmäßig großen Follikel charakteristisch.



Histologisches Schilddrüsenbild des ersten Falles der Gruppe von 20-30 Jahren (vergrößert etwa 125-fach). Charakteristisch für diese Gruppe sind die sehr großen Follikel; dadurch ist der Mittelwert der Follikelfläche stark erhöht.



Histologisches Schilddrüsenbild des zweiten Falles der Gruppe von 40-50 Jahren (vergrößert etwa 125-fach). In dieser Gruppe ist das Nebeneinander von großen und kleinen Follikeln charakteristisch. Der Gehalt an Bindegewebe ist mäßig.



Histologisches Schilddrüsenbild des vierten Falles der Gruppe über 60 Jahre (vergrößert etwa 125-fach). In dieser Gruppe ist der Mittelwert der Follikelfläche durch die Zunahme der kleinen Follikel wieder sehr abgesunken. Das Bindegewebe hat stark zugenommen.

### 3.3. Die Ergebnisse der Auswertung

Tabelle 1

Planimetrisch ermittelte Follikelfläche F (in  $\mu^2$ ) mit der prozentualen Standardabweichung vom Mittelwert S %  
(Mittelwerte der einzelnen Fälle; A = Anzahl der ausgewählten Follikel; Berechnung von S % siehe Anhang hinter Tabelle 7)

|     | Sekt.Nr. | F       | S % | A   |
|-----|----------|---------|-----|-----|
| I   | 146/70   | 350     | 47  | 200 |
|     | 191/70   | 260     | 222 | 200 |
|     | 779/69   | 200     | 61  | 200 |
|     | 841/69   | 250     | 44  | 200 |
|     | 826/69   | 240     | 161 | 200 |
| II  | 456/70   | 58 800  | 153 | 168 |
|     | 337/70   | 45 300  | 198 | 221 |
|     | 675/69   | 46 300  | 189 | 149 |
|     | 37/70    | 35 600  | 174 | 309 |
|     | 368/70   | 34 100  | 291 | 218 |
| III | 584/69   | 165 100 | 162 | 88  |
|     | 698/70   | 165 900 | 263 | 93  |
|     | 631/70   | 154 800 | 266 | 69  |
|     | 699/70   | 86 000  | 202 | 116 |
|     | 420/70   | 166 900 | 204 | 80  |
| IV  | 91/70    | 66 500  | 219 | 167 |
|     | 741/69   | 70 400  | 239 | 137 |
|     | 886/69   | 46 900  | 249 | 160 |
|     | 783/69   | 78 800  | 181 | 154 |
|     | 58/70    | 37 500  | 200 | 211 |
| V   | 776/69   | 22 800  | 349 | 288 |
|     | 516/69   | 28 600  | 299 | 173 |
|     | 780/69   | 21 800  | 292 | 330 |
|     | 629/69   | 24 100  | 192 | 337 |
|     | 541/69   | 25 200  | 215 | 281 |

Tabelle 2

Mittelwerte der Follikelflächen  $F_m$  (in  $\mu^2$ ) innerhalb  
der einzelnen Altersgruppen mit der jeweiligen pro-  
zentualen Standardabweichung S % vom Mittelwert

(Berechnung von  $F_m$  und S % siehe Anhang hinter  
Tabelle 7)

| Altersgruppe | $F_m$   | S % |
|--------------|---------|-----|
| I            | 260     | 107 |
| II           | 44 020  | 207 |
| III          | 147 760 | 220 |
| IV           | 60 020  | 218 |
| V            | 24 500  | 270 |

Tabelle 3

Planimetrisch ermittelte Kern- (K) und Zytoplasma-  
flächen (P)

(Mittelwerte der einzelnen Fälle; Angaben in  $\mu^2$ )

|          |        | <u>große Follikel</u> |    | <u>mittlere Follikel</u> |    | <u>kleine Follikel</u> |    |
|----------|--------|-----------------------|----|--------------------------|----|------------------------|----|
| Sekt.Nr. |        | K                     | P  | K                        | P  | K                      | P  |
| I        | 146/70 |                       |    |                          |    | 27                     | 58 |
|          | 191/70 |                       |    |                          |    | 26                     | 59 |
|          | 779/69 |                       |    |                          |    | 27                     | 58 |
|          | 841/69 |                       |    |                          |    | 30                     | 69 |
|          | 826/69 |                       |    |                          |    | 28                     | 60 |
| II       | 456/70 | 23                    | 52 | 18                       | 42 | 20                     | 45 |
|          | 337/70 | 22                    | 53 | 19                       | 45 | 18                     | 41 |
|          | 675/69 | 19                    | 48 | 18                       | 47 | 17                     | 39 |
|          | 37/70  | 23                    | 53 | 30                       | 62 | 25                     | 50 |
|          | 368/70 | 29                    | 69 | 27                       | 61 | 26                     | 53 |
| III      | 584/69 | 17                    | 55 | 16                       | 51 | 17                     | 48 |
|          | 598/70 | 23                    | 51 | 26                       | 64 | 26                     | 62 |
|          | 631/70 | 29                    | 72 | 32                       | 74 | 34                     | 76 |
|          | 699/70 | 34                    | 83 | 28                       | 63 | 27                     | 62 |
|          | 420/70 | 25                    | 63 | 29                       | 66 | 30                     | 65 |
| IV       | 91/70  | 23                    | 55 | 25                       | 55 | 32                     | 65 |
|          | 741/69 | 22                    | 63 | 21                       | 58 | 22                     | 54 |
|          | 886/69 | 26                    | 68 | 25                       | 61 | 23                     | 55 |
|          | 783/69 | 20                    | 46 | 24                       | 53 | 22                     | 44 |
|          | 58/70  | 25                    | 59 | 28                       | 58 | 27                     | 55 |
| V        | 776/69 | 30                    | 67 | 27                       | 64 | 26                     | 62 |
|          | 516/69 | 25                    | 58 | 25                       | 56 | 26                     | 59 |
|          | 780/69 | 26                    | 62 | 31                       | 68 | 27                     | 59 |
|          | 629/69 | 24                    | 64 | 24                       | 66 | 25                     | 58 |
|          | 541/69 | 23                    | 73 | 24                       | 67 | 21                     | 59 |

Tabelle 4

Mittelwerte der Kernfläche  $K_m$  (in  $\mu^2$ ) innerhalb der einzelnen Altersgruppen mit der jeweiligen prozentualen Standardabweichung S % vom Mittelwert

(Berechnung von  $K_m$  und S % siehe Anhang hinter Tabelle 7)

| Alters-<br>gruppe | <u>große Follikel</u> |     | <u>mittlere Follikel</u> |     | <u>kleine Follikel</u> |     |
|-------------------|-----------------------|-----|--------------------------|-----|------------------------|-----|
|                   | $K_m$                 | S % | $K_m$                    | S % | $K_m$                  | S % |
| I                 |                       |     |                          |     | 27                     | 21  |
| II                | 23                    | 22  | 18                       | 21  | 20                     | 19  |
| III               | 26                    | 27  | 26                       | 23  | 27                     | 23  |
| IV                | 23                    | 22  | 24                       | 21  | 25                     | 21  |
| V                 | 25                    | 24  | 26                       | 26  | 25                     | 24  |

Tabelle 5

Mittelwerte der Zytoplasmaflächen  $P_m$  (in  $\mu^2$ ) innerhalb der einzelnen Altersgruppen mit der jeweiligen prozentualen Standardabweichung S % vom Mittelwert

(Berechnung von  $P_m$  und S % siehe Anhang hinter Tabelle 7)

| Alters-<br>gruppe | <u>große Follikel</u> |     | <u>mittlere Follikel</u> |     | <u>kleine Follikel</u> |     |
|-------------------|-----------------------|-----|--------------------------|-----|------------------------|-----|
|                   | $P_m$                 | S % | $P_m$                    | S % | $P_m$                  | S % |
| I                 |                       |     |                          |     | 60                     | 16  |
| II                | 55                    | 19  | 51                       | 17  | 46                     | 18  |
| III               | 65                    | 30  | 64                       | 20  | 63                     | 21  |
| IV                | 58                    | 19  | 57                       | 16  | 55                     | 20  |
| V                 | 65                    | 21  | 64                       | 20  | 59                     | 19  |

Tabelle 6

Die Mittelwerte der Kernplasmarelation (K/P-K) der einzelnen Fälle und die prozentuale Standardabweichung S % vom Mittelwert

(Berechnung von K/P-K und S % siehe Anhang hinter Tabelle 7)

|     | Sekt.Nr. | <u>große Follikel</u> |     | <u>mittlere Follikel</u> |     | <u>kleine Follikel</u> |     |
|-----|----------|-----------------------|-----|--------------------------|-----|------------------------|-----|
|     |          | K/P-K                 | S % | K/P-K                    | S % | K/P-K                  | S % |
| I   | 146/70   |                       |     |                          |     | 0,89                   | 24  |
|     | 191/70   |                       |     |                          |     | 0,79                   | 25  |
|     | 779/69   |                       |     |                          |     | 0,87                   | 24  |
|     | 841/70   |                       |     |                          |     | 0,77                   | 37  |
|     | 826/70   |                       |     |                          |     | 0,85                   | 27  |
| II  | 456/70   | 0,76                  | 25  | 0,78                     | 32  | 0,85                   | 20  |
|     | 337/70   | 0,73                  | 17  | 0,74                     | 14  | 0,82                   | 30  |
|     | 675/69   | 0,63                  | 19  | 0,65                     | 21  | 0,76                   | 19  |
|     | 37/70    | 0,79                  | 29  | 0,94                     | 22  | 0,99                   | 21  |
|     | 368/70   | 0,74                  | 24  | 0,79                     | 21  | 0,83                   | 28  |
| III | 584/69   | 0,44                  | 30  | 0,48                     | 27  | 0,53                   | 29  |
|     | 698/70   | 0,63                  | 23  | 0,70                     | 22  | 0,72                   | 26  |
|     | 631/70   | 0,67                  | 22  | 0,73                     | 19  | 0,82                   | 18  |
|     | 699/70   | 0,69                  | 30  | 0,78                     | 30  | 0,79                   | 30  |
|     | 420/70   | 0,66                  | 20  | 0,81                     | 21  | 0,86                   | 24  |
| IV  | 91/70    | 0,73                  | 32  | 0,81                     | 31  | 0,98                   | 16  |
|     | 741/69   | 0,53                  | 27  | 0,55                     | 23  | 0,66                   | 20  |
|     | 886/69   | 0,61                  | 32  | 0,71                     | 15  | 0,73                   | 15  |
|     | 783/69   | 0,61                  | 33  | 0,80                     | 20  | 0,96                   | 21  |
|     | 58/70    | 0,72                  | 48  | 0,93                     | 33  | 0,96                   | 16  |
| V   | 776/69   | 0,80                  | 32  | 0,73                     | 22  | 0,75                   | 23  |
|     | 516/69   | 0,73                  | 36  | 0,95                     | 16  | 0,82                   | 31  |
|     | 780/69   | 0,70                  | 32  | 0,83                     | 28  | 0,83                   | 26  |
|     | 629/69   | 0,61                  | 20  | 0,56                     | 27  | 0,73                   | 25  |
|     | 541/69   | 0,51                  | 22  | 0,57                     | 31  | 0,56                   | 27  |

Tabelle 7

Mittelwerte der Kernplasmarelation (K/P-K) für die einzelnen Altersgruppen und die jeweilige Standardabweichung in Prozent S % vom Mittelwert

(Berechnung von K/P-K und S % siehe Anhang unter dieser Tabelle)

| Alters-<br>gruppe | große Follikel |     | mittlere Follikel |     | kleine Follikel |     |
|-------------------|----------------|-----|-------------------|-----|-----------------|-----|
|                   | K/P-K          | S % | K/P-K             | S % | K/P-K           | S % |
| I                 |                |     |                   |     | 0,83            | 24  |
| II                | 0,73           | 23  | 0,78              | 22  | 0,85            | 23  |
| III               | 0,62           | 25  | 0,71              | 24  | 0,74            | 25  |
| IV                | 0,64           | 34  | 0,76              | 25  | 0,86            | 18  |
| V                 | 0,67           | 28  | 0,73              | 25  | 0,74            | 26  |

Anhang:

Mittelwerte der Follikelflächen (Kernflächen; Zytoplasmaflächen):

$$F_m(K_m; P_m) = \frac{F_1(K_1; P_1) + \dots + F_n(K_n; P_n)}{n}$$

F(K;P) = Follikelfläche (Kernfläche; Zytoplasmafläche) in  $\mu^2$

Kernplasmarelation:

$$\frac{K}{P - K}$$

K = Kernfläche in  $\mu^2$

P = Zytoplasmafläche in  $\mu^2$

Standardabweichung:

$$S = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_1 - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$\sum$  = Summe aus

$x$  = jeweiliger Zahlenwert

$\bar{x}$  = jeweiliger Mittelwert

$n$  = jeweilige Anzahl der Werte

prozentuale Abweichung der Standardabweichung vom  
Mittelwert:

$$S \% = \frac{S \cdot 100}{\bar{x}}$$

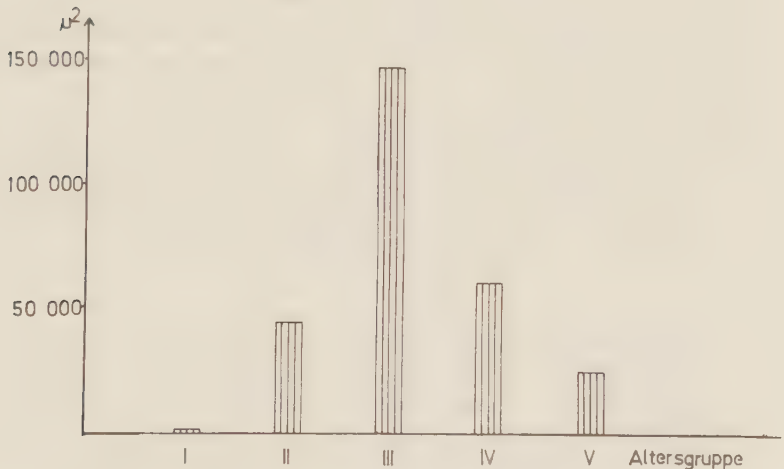
$S$  = Standardabweichung

$\bar{x}$  = jeweiliger Mittelwert

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden über 4000 Follikel und 3000 Zellen des Follikel­epithels unter Berücksichtigung des Alters morphometrisch gemessen. Die erhaltenen Werte können durch die begrenzte Anzahl der Fälle und durch die unterschiedlichen Todesursachen der einzelnen Fälle nur eine Tendenz aufzeigen. Dennoch fallen nur einzelne Fälle aus dem gefundenen Gruppenwert heraus.

Die auffälligste, altersabhängige Veränderung ist in der ersten Kurve wiedergegeben.



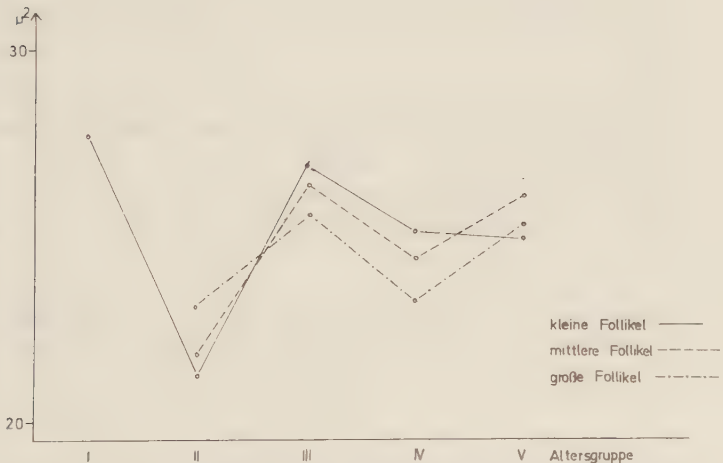
Kurve I gibt die Entwicklung der Follikelfläche in Altersabhängigkeit wieder. Die Ordinate zeigt die Flächenangabe in  $\mu^2$ , die Abszisse die verschiedenen Altersgruppen: I = die Säuglingsgruppe, II = die Gruppe von 5-10 Jahren, III = die Gruppe von 20-30 Jahren, IV = die Gruppe von 40-50 Jahren und V = die Gruppe über 60 Jahre.

Die Follikelfläche nimmt von ausschließlich kleinen Follikeln in der Säuglingsgruppe kontinuierlich bis in die Gruppe von 20-30 Jahren zu. Diesem Maximum folgt ein Abfall der Follikelflächen bei gleichzeitiger Zunahme des Bindegewebes. Das Bild der unterschiedlich großen Follikel ist so charakteristisch, daß eine ungefähre Einordnung in eine Altersgruppe allein vom histologischen Bild her möglich ist. Bei der objektiven Darstellung der Fälle treten Schwierigkeiten auf, weil erstens einzelne Ergebnisse stark vom Mittelwert der Gruppe abweichen, zum Beispiel der vierte Fall in der Gruppe von 20-30 Jahren, dessen Ergebnisse der Gruppe von 40-50 Jahren nahe kommen, zum anderen aber besonders die Werte der Gruppe von 5-10 Jahren und die der Gruppe 40-50 Jahren liegen so dicht zusammen, daß eine Entscheidung zugunsten der einen oder der anderen Gruppe sehr erschwert wird. Die Follikelflächen erschienen zwar in der Gruppe von 5-10 Jahren gleichmäßiger in der Größe zu sein, doch der Mittelwert der Standardabweichung mit  $\pm 207\%$  in dieser Gruppe und mit  $\pm 218\%$  in der Gruppe von 40-50 Jahren ist zu geringfügig, um daraus eine definitive Unterscheidung zwischen beiden Gruppen treffen zu können. Es müssen dann zusätzliche Kriterien, zum Beispiel Bindegewebe, Arterien etc. als weiteres Unterscheidungsmerkmal in objektivierter Form eingeführt werden.

Obwohl sich so klare, auf den ersten Blick sichtbare morphologische Unterschiede an den Follikelepithelien nicht erheben lassen, finden sich hier interessante Zusammenhänge zwischen Stoffwechselaktivität einerseits und den Zellen der Follikelepithelien andererseits. WILFINGSEDER (1945, 1947), KRACHT und SPAETHE (1953) sowie MESS (1954) betrachten die Kerngröße als einen Indikator für die Zellaktivität. Nach JACOBJ (1925, 1942), HINTZSCHE (1945), WERMEL und PORTUGALOW (1935) wird bei rhythmischem Wachstum eine Verdopplung

des Kernvolumens erwartet. Bei der vorliegenden Arbeit jedoch kann weder durch die Kerngröße noch durch die Zytoplasmafläche allein die Funktion zwischen Funktion und Morphologie geklärt werden. Auch laufen die Flächen der Kerne und des Zytoplasmas parallel.

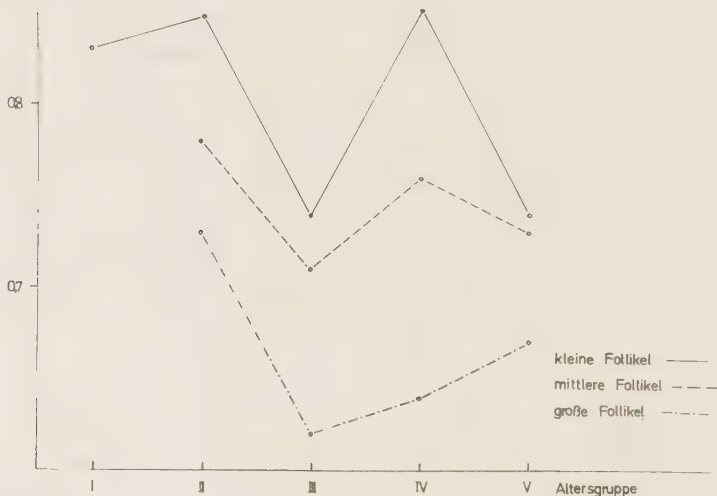
In der Kurve 2 liegt das Maximum der Kerngröße in der Gruppe von 20-30 Jahren. Wenn jedoch die Kernplasma-relation, wiedergegeben in Kurve 3, zum Vergleich herangezogen wird, liegt das Maximum in der Gruppe von 5-10 Jahren. Dieses Ergebnis stimmt mit den Serumhormonspiegeln (LEMARCHAND-BERAUD, T. und VANNOTTI, A. 1969) überein: die höchsten Thyroxinspiegel finden sich in diesen beiden Gruppen. Dieser hohe Hormonspiegel



Kurve 2 zeigt die Entwicklung der Kernfläche in Altersabhängigkeit auf. Auf der Ordinate die Flächenangabe in  $\mu^2$ , auf der Abszisse die verschiedenen Altersgruppen: I = die Säuglingsgruppe, II = die Gruppe von 5-10 Jahren, III = die Gruppe von 20-30 Jahren, IV = die Gruppe von 40-50 Jahren und V = die Gruppe über 60 Jahre.

bei relativ geringen Organgewichten in der Gruppe von 5-10 Jahren wird durch eine starke Aktivität der Einzelzelle erzielt. Bei den ausgewachsenen Organen in der Gruppe von 20-30 Jahren ist eine geringere Aktivität der Einzelzellen zur Erhaltung des unverändert hohen Hormonspiegels ausreichend.

In der Gruppe von 40-50 Jahren ist erneut ein Anstieg der Kernplasmarelation zu verzeichnen. Dieser Anstieg ist besonders ausgeprägt an den kleinen Follikeln zu beobachten. Klinisch entspricht diesem Ergebnis ein gehäuftes Auftreten von Hyperthyreosen in dieser Altersgruppe (HEILMANN und SCHLEUSENER, 1968).



Kurve 3 zeigt die Entwicklung der Kernplasmarelation in Altersabhängigkeit auf. Auf der Ordinate die Angabe über die Größe der Kernplasmarelation, auf der Abszisse die verschiedenen Altersgruppen: I = die Säuglingsgruppe, II = die Gruppe von 5-10 Jahren, III = die Gruppe von 20-30 Jahren, IV = die Gruppe von 40-50 Jahren und V die Gruppe über 60 Jahre.

In der Gruppe über 60 Jahre fällt die Kernplasmarelation wieder ab. Ebenso sinkt auch der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum ab (LEMARCHAND-BERAUD, T. und VANNOTTI, A., 1969). Besonders stark ist die Abnahme der Kernplasmarelation in den kleinen Follikeln. Nach diesen Untersuchungen spricht vieles dafür, daß die größte Stoffwechselaktivität an den Zellen der kleinen Follikel zu finden ist. Diese besitzen die größte Kernplasmarelation, die zudem mit dem Funktionsrückgang in der Gruppe über 60 Jahre am deutlichsten abnimmt.

Im Gegensatz zu den Werten in Kurve 3 steht der Verlauf der Kurve 2. Hiernach müßte die stärkste Zellaktivität in der Gruppe von 20-30 Jahren liegen. Auch der Abfall der Stoffwechselaktivität der Schilddrüse im Alter ist bei der Kurve der Kerngröße kaum ausgeprägt; denn der Abfall der Kernplasmarelation in dieser Altersgruppe wird durch den steilen Anstieg der Zytoplasmafläche bedingt.

Bei der Gruppe von 5-10 Jahren ist die Kerngröße allein betrachtet sogar ausgesprochen klein, so daß nach diesem Ergebnis auf einen besonders niedrigen Hormonspiegel in dieser Altersgruppe geschlossen werden mußte. Doch tatsächlich hat der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum ein Maximum.

Abschließend läßt sich also sagen, daß die Stoffwechselaktivität der Schilddrüse besser durch die Kernplasmarelation als durch die Kern- bzw. Zytoplasmagröße allein ausgedrückt wird.

Aber noch etwas läßt sich an der Kurve 2 ableiten, nämlich daß die Kerngröße ebensowenig wie die Größe des Zytoplasmas nicht von der Größe des Follikels bestimmt wird. Denn nach dieser Ansicht HESSELBERGS (1910) müßten die Kerne der kleinen Follikel größer als die

der anderen zwei Follikelgrößen sein. Doch das wird in der Gruppe von 5-10 Jahren und in der Gruppe über 60 Jahre durchbrochen. In diesen beiden Gruppen sind die Kerne der kleinen Follikel kleiner als die Kerne der beiden restlichen Gruppen. Noch weniger als die Kerngröße wird die Größe des Zytoplasmas von der Fläche des Follikels bestimmt; denn die großen Follikel besitzen auch die Epithelien mit der größten Zytoplasmamenge und die kleinen Follikel die mit der kleinsten Zytoplasmamenge.

Also ließ sich in dieser Arbeit ebenso wie bei NEUMANN (1963) keine Abhängigkeit der Kerngröße von verschiedenen großen Follikeln nachweisen.

Auch die Verschiebung der Kernplasmarelation zu Ungunsten des Kernes im Laufe des Lebens wie es nach RÖSSLE (1923) zu erwarten wäre, ist bei den vorliegenden Fällen ebenfalls nicht in dieser Form zu erheben. Obwohl die Kernplasmarelation tatsächlich in der Gruppe über 60 Jahre abfällt, verläuft die Kurve der aus den verschiedenen großen Follikeln resultierenden Kernplasmarelation in der Gruppe von 40-50 Jahren höher als in der Gruppe von 20-30 Jahren, so daß angenommen werden kann, daß die Funktion die Kernplasmarelation stärker beeinflusst als etwaige paraplasmatistische Ablagerungen.

## 5. Schlußbetrachtung

Das nach Altersgruppen untersuchte Schilddrüsenparenchym läßt eine altersabhängige Veränderung der Follikelgröße erkennen. Dieser Befund geht auch parallel mit den Ergebnissen von ISENSCHMID (1910), HESSELBERG (1910), SANDERSON-DAMBERG (1911) und SAKA (1938). Jedoch konnten erstmals die Follikelflächen bestimmt werden im Gegensatz zu den vorher erwähnten Arbeiten, in denen nur jeweils die Durchmesser der einzelnen Follikel ermittelt worden waren. Die eigenen Ergebnisse lassen einen raschen Anstieg der Durchschnittsfläche mit einem Maximum in der Altersgruppe von 20-30 Jahren erkennen. Von diesem Maximum erfolgt ein kontinuierlicher Abfall. Im Gegensatz zu den Arbeiten von OCA (1930), MAY (1928), BÜCHNER (1924) und SAKA (1938), die ein zweites Maximum im Alter um 60 Jahre fanden, traten bei den hier untersuchten Fällen keine weiteren Maxima auf. Derselbe Befund war auch von SCHAEER (1928) und CLERC (1912) erhoben worden.

Bereits vom histologischen Bild her läßt sich eine Gliederung in Altersgruppen vornehmen. Die objektive Darstellung der Fälle wird etwas dadurch erschwert, weil sich die beiden Gruppen von 5-10 Jahren und von 40-50 Jahren in dem Mittelwert der Follikelflächen so wenig unterscheiden. Es müssen daher zusätzliche Kriterien eingeführt werden, um eine endgültige Einordnung vorzunehmen.

Die Kernplasmarelation müßte sich nach der Ansicht von RÜSSLE (1923) im Laufe des Alterns zu Ungunsten des Kernes verschieben. Diese Entwicklung läßt sich durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigen. Obwohl sich die Werte der Kernplasmarelation in der Gruppe über 60 Jahre zu Ungunsten des Kernes verschieben, ist eine kontinuierliche Entwicklung über alle Altersstufen

in diese Richtung hin nicht festzustellen. Besser als das Alter läßt sich die Stoffwechselaktivität der Zellen an der Kernplasmarelation ablesen: Zur Zeit einer hohen Serumkonzentration des Schilddrüsenhormons bei relativ niedrigen Organgewichten (zum Beispiel in der Gruppe von 5-10 Jahren) finden sich die höchsten Werte der Kernplasmarelation; in der Gruppe von 20-30 Jahren nimmt die Kernplasmarelation wieder ab, obwohl der Hormonspiegel im Serum gleichbleibt (LEMARCHAND-BERAUD und VANNOTTI, 1969). Dieser Abfall der Kernplasmarelation läßt sich durch die Zunahme des Organgewichtes erklären, so daß die einzelne Zelle nicht mehr so stoffwechselaktiv zu sein braucht.

Der nochmalige Anstieg der Kernplasmarelation in der Gruppe von 40-50 Jahren korreliert gut mit klinischen Beobachtungen, daß in diesem Lebensalter gehäuft Hyperthyreosen auftreten (HEILMANN und SCHLEUSENER, 1968). Da die kleinen Follikel die größte Kernplasmarelation aufweisen, läßt sich annehmen, daß besonders diese Follikel stoffwechselaktiv sind.

Diese gute Übereinstimmung zwischen Hormonspiegel und Kernplasmarelation findet sich nicht zwischen Hormonspiegel und Kern- oder Zytoplasmagröße, wenn wir diese Relation isoliert betrachten. Hiernach ist die Zellaktivität doch noch besser aus der Kernplasmarelation und nicht, wie KRACHT und SPAETHE (1953) sowie MESS (1954) angenommen haben, aus der Kerngröße allein zu ersehen. Wie bei NEUMANN (1963) konnte kein Unterschied zwischen der Kerngröße von verschiedenen großen Follikeln gefunden werden. HESSELBERG (1910) beobachtete, daß die kleinen Follikel immer die größten Kerne besitzen; dies trifft hier nur für die Gruppe von 20-30 Jahren und für die Gruppe von 40-50 Jahren zu. In der Gruppe von 5-10 Jahren und in der Gruppe über 60 Jahre besitzen nicht die kleinen, sondern die großen bzw. die mittleren Follikel die größten Kerne.

Die vorliegenden Angaben können durch die begrenzte Zahl der Fälle, bei denen aber insgesamt doch 3000 Zellen und über 4000 Follikel ausgemessen wurden, nur eine Tendenz aufzeigen. Man muß zudem auch die unterschiedlichen Todesursachen der einzelnen Fälle berücksichtigen. Dennoch ergeben sich am untersuchten Schilddrüsengewebe Beziehungen zwischen Morphologie und Alter einerseits und Morphologie und Funktion andererseits, nämlich eine Einschätzung des Alters aufgrund der Follikelfläche und die Beurteilung der Stoffwechselaktivität durch die Kernplasmarelation, die zusammen mit dem Schilddrüsengewicht eine ungefähre Aussage über den Serumhormonspiegel erlauben.

## 6. Literaturangaben

- ATTARDI, G.            Ueber neue, rasch auszuführende Verfahren für Zellgrößenmessungen. Acta anat. 18, 177-194 (1953)
- BÜCHNER, F.:        Die Lebenskurve der Tieflandschilddrüse. Arch. klin. Chir. 130, 199-206 (1924)
- CLERC, E.:          Die Schilddrüse im hohen Alter vom 50. Lebensjahr an aus der norddeutschen Ebene und Küstengegend sowie aus Bern. Frankf. Zschr. Path. 10, 1-17 (1912)
- FABER, H.V.,  
DITTRICH, K.:        Karyometrie mit Hilfe des Teilchengrößenanalysators am Beispiel der Schilddrüse. Zeiss-Mitt. 1964
- HAUG, H.:          Bedeutung und Grenzen der quantitativen Meßmethoden in der Histologie. Med. Grundl.forsch. 4, 299-344 (1962)
- HEILMANN, H.-P.,  
SCHLEUSENER, H.:    Schilddrüsenerkrankungen. Übersicht über Diagnostik und Therapie. Medicus Verlag GmbH, Berlin 1968
- HESELBERG, C.:     Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten sechs Lebensmonaten. Frankf. Zschr. Path. 5, 321-349 (1910)
- HILLER, G.:        Theoretische und methodische Grundlagen der Kernmessung. Zschr. mikrosk.-anat. Forsch. 72, 317-343 (1965)
- HINTZSCHE, E.:     Statistische Probleme aus der Kerngrößenforschung. Experientia I, 103-110 (1945)

- ISENSCHMID, R.: Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der Herkunft aus verschiedenen Gegenden im Hinblick auf die endemische Struma. Frankf. Zschr. Path. 5, 205-252 (1910)
- JACOBJ, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens. Arch. Entw.mech. Organ. 106, 124-192 (1925)
- JACOBJ, W.: Die verschiedenen Arten des gesetzmäßigen Zellwachstums und ihre Beziehung zu Zellfunktion, Umwelt, Krankheit, maligner Geschwulstbildung und innerem Bauplan. Arch. Entw.mech. Organ. 141, 584-692 (1942)
- KRACHT, J.,  
SPAETHE, M.: Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde. Virchows Arch. path. Anat. 324, 83-109 (1953)
- LEMARCHAND-  
BERAUD, T.,  
VANNOTTI, A.: Relationship between blood thyropeen level, protein bound iodine and free thyroxine concentration in man under normal physiological conditions. Acta endocr. 60, 315-326 (1969)
- MAY, H.: Zur Lebenskurve der Schilddrüse im Kropfland und in kropffreier Gegend. Arch. klin. Chir. 149, 501-509 (1928)
- MESS, B.: Kernvolumina der Schilddrüse als Maßstab für die thyreotrope Aktivität des Hypophysenvorderlappens. Acta morph. 4, 515-523 (1954)

- NEUMANN, K.: Die Morphokinetik der Schilddrüse. Studie über die akuten Veränderungen im Bau eines endokrinen Organes in Abhängigkeit von seiner Leistung. Stuttgart 1963
- OCA, M.: Das histologische Bild der japanischen Schilddrüse als Norm. Beitr. path. Anat. 85, 333-348 (1930)
- RÖSSLE, R.: Wachstum und Altern. München 1923
- SAKA, O.: Das Bild der normalen Schilddrüse aus den türkischen Küstengegenden, besonders der weiteren Umgebung von Istanbul. Virchows Arch. path. Anat. 302, 228-235 (1938)
- SANDERSON-DAMBERG, E.: Die Schilddrüsen vom 15.-25. Lebensjahr aus der norddeutschen Ebene und Küstengegend, sowie aus Bern. Frankf. Zschr. Path. 6, 312-334 (1911)
- SCHAER, H.: Vergleichende Untersuchungen an Schilddrüsen zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr. Frankf. Zschr. Path. 36, 248-274 (1928)
- VOSS, H.: Die Volumenbestimmung kugelförmiger Kerne mit der indirekten oder Planimetermethode. Anat. Anz. 98, 40-46 (1951/52)
- WERMEL, E., PORTUGALOW, W.: Studien über Zellengröße und Zellwachstum XII. Zschr. Zellforsch. 22, 185-194 (1935)

- WILFINGSEDER, P.: Über die Bedeutung der Zellkerngröße  
beim Kropf und im besonderen beim  
Adenom. Forsch. Tiroler Aerz.  
343-402 (1945-1947)
- WILFINGSEDER, P.: Über Zellkerngrößen der gesunden und  
kropfkranken Schilddrüse. Schweiz.  
med. Wschr. 77, 907 (1947)
- WÜSTENFELD, E.: Experimentelle Beiträge zur Frage der  
Volumenänderungen und Eindringdauer  
in der histologischen Technik.  
Zschr. wiss. Mikrosk. 63, 193-209  
(1956/58)

### Danksagung

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H.-G. Schiemer für die Überlassung des Themas und die Vielzahl der Anregungen, die er mir gab, zu danken.

Zudem bin ich dem ehemaligen Leiter des Pathologischen Instituts des Klinikums Westend der Freien Universität Berlin Herrn Prof. Dr. V. Becker für die Möglichkeit der Arbeit im Institut, sowie allen Mitarbeitern für ihre Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Ferner danke ich allen Hochschullehrern, die meinem Studiengang begleitet haben, für die Ausbildung und die vielfältigen Hinweise, die mir das wissenschaftliche Arbeiten ermöglichten.

## Lebenslauf

Am 31. Dezember 1946 wurde ich in Berlin geboren und wurde auf den Namen Klaus Franz Wilhelm Nogai getauft. Meine Eltern, Franz Nogai und Elfriede Nogai, geborene Tschirner, eröffneten, da mein Vater Fleischermeister ist, 1949 eine Fleischerei.

1953 wurde ich in die 4. Grundschule Berlin-Spandau eingeschult. Nach vier Jahren wurde als erste Fremdsprache Latein gewählt; deshalb kam ich in die Lateinklasse der I.Grundschule Berlin-Spandau. 1959 wechselte ich dann auf das Kant-Gymnasium, wo ich 1966 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1966 begann ich an der Freien Universität Berlin Medizin zu studieren. Hier legte ich im Frühjahr 1967 das Vorphysikum und im Herbst 1968 das Physikum ab. Im Februar 1972 schloß ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin mit dem Staatsexamen ab.









